



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 101 12 151 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 101 12 151.2  
㉑ Anmeldetag: 14. 3. 2001  
㉒ Offenlegungstag: 19. 9. 2002

㉓ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 07 D 405/12**  
C 07 D 405/14  
C 07 D 413/14  
C 07 D 417/14  
A 61 K 31/4965

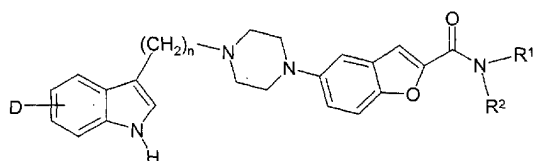
**DE 101 12 151 A 1**

㉔ Anmelder:  
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

㉕ Erfinder:  
Dorsch, Dieter, Dr., 64372 Ober-Ramstadt, DE;  
Böttcher, Henning, Dr., 64287 Darmstadt, DE;  
Amsterdam, Christoph van, Dr., 64295 Darmstadt,  
DE; Rautenberger, Wilfried, Dr., 64354 Reinheim,  
DE; Bartoszyk, Gerd, 64331 Weiterstadt, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

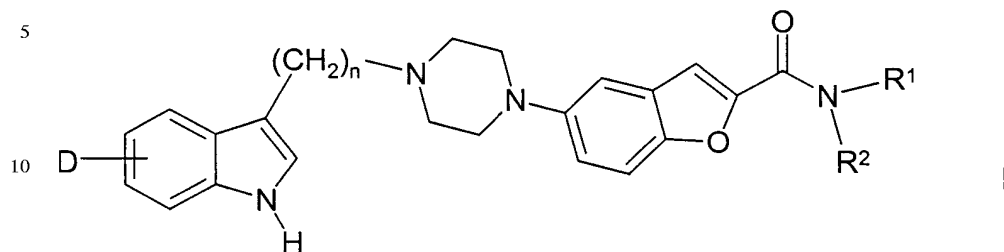
- ㉖ Substituierte Benzofuran-2-carbonsäureamide  
㉗ Verbindungen der Formel I



worin D, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sind potente 5-HT<sub>1A</sub>-Agonisten und 5-HT-Reuptake Inhibitoren und eignen sich zur Behandlung von zur Behandlung von Depressionen, Angstzuständen, Panikattacken, Zwangsstörungen, psychiatrischen Erkrankungen, cerebralen Infarkten, cerebralen Ischämien, Spannungszuständen, Nebeneffekten bei der Behandlung von Bluthochdruck, zur Prophylaxe und Therapie bei cerebralen Erkrankungen, Akromegalia, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, premenstrualem Syndrom, unerwünschter puerperalen Laktation, Schmerz, Schlafstörungen, Narkolepsie, bipolaren Erkrankungen, Manie, Demenz, Suchterkrankungen, sexuellen Dysfunktionen, Essstörungen, Fettsucht oder Fibromyalgie.

**DE 101 12 151 A 1**

[0001] Die Erfindung betrifft substituierte Benzofuran-2-carbonsäureamide der Formel I



worin

D H, OH, OA, CN, Hal, COR<sup>3</sup> oder CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,

R<sup>1</sup> unsubstituiertes oder durch A substituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen bedeutet, mit der Bedingung, dass mindestens eine CH<sub>2</sub>-Gruppe der Alkylgruppe durch ein O- oder S-Atom, durch CH=CH-Gruppen oder durch C≡C-Gruppen ersetzt sind oder mit der Bedingung, dass mindestens ein Wasserstoffatom der Alkylgruppe durch Hal, OH, Ar, Het, Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>4</sup>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>COR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>A oder SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> ersetzt ist,

R<sup>2</sup> H, A oder R<sup>1</sup> oder

NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> zusammen einen drei- bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring, wobei zusätzlich 1 oder 2 N- und/oder 1 oder 2 S- und/oder 1 oder 2 O-Atome und/oder eine S(O)<sub>m</sub>-Gruppe vorliegen können, der durch A, Hal, Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen, OR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>4</sup>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>COR<sup>4</sup> und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

R<sup>3</sup> OH, OA oder N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,

R<sup>4</sup> H oder A,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, worin mindestens eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch ein O- oder S-Atom, oder durch eine CH=CH-Gruppe ersetzt sein kann, oder mindestens ein H-Atom durch F ersetzt sein kann,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>4</sup>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>COR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> oder S(O)<sub>m</sub>A substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

Het einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, wobei 1 bis 4 N- und/oder 1 bis 4 S- und/oder 1 bis 4 O-Atome vorliegen können und der heterocyclische Rest ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>-Ar, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>-Cycloalkyl, OR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>4</sup>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>COA, NR<sup>4</sup>CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> oder S(O)<sub>m</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 2, 3, 4 oder 5,

m 1 oder 2,

o 0, 1, 2, 3 oder 4,

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

[0002] Ähnliche Verbindungen sind bekannt aus US 5,532,241.

[0003] Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

[0004] Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen weisen überraschenderweise gleichzeitig eine selektive Affinität zu 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren und eine selektive 5-HT-Reuptake hemmende Wirkung auf. Sie sind insbesondere kombinierte 5-HT<sub>1A</sub>-Agonisten und selektive 5-HT-Reuptake Inhibitoren (SSRI).

[0005] Verbindungen der Formel I hemmen die Bindung von tritierten Serotoninliganden an hippocampale Rezeptoren (Cossery et al., European J. Pharmacol. 1987, 140, 143–155). Ausserdem treten Veränderungen der DOPA-Akkumulation im Striatum und der 5-HTP-Akkumulation in N. raphe auf (Seyfried et al., European J. Pharmacol. 1989, 160, 31–41). Die Verbindungen der Formel I und deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate sind daher geeignete Arzneimittelwirkstoffe für Antihypertonika. Ebenso eignen sie sich zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien.

[0006] Zum in-vitro Nachweis der 5-HT-Wiederaufnahmehemmung wird die synaptosomale Aufnahmehemmung (Wong et al., Neuropsychopharmacology 1993, 8, 22–33) herangezogen. Ex vivo wird diese Eigenschaft im Mäusehirngewebe nach einer Methode von Waldmeier (European J. Pharmacol. 1977, 46, 387–92) untersucht. Die 5-HT<sub>1A</sub>-agonistische Wirkung wird in vitro beispielsweise durch den 5-HT<sub>1A</sub>-(Serotonin)-Bindungstest nach Matzen et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 1149–57, insbesondere auf Seite 1156 mit Verweis auf Eur. J. Pharmacol., 1987, 140, 143–155 nachgewiesen.

[0007] Der Agonismus der Substanzen am 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor kann ebenfalls durch den GTPgammaS-Test nach Newman-Tancredi et al. (Eur. J. Pharmacol. 1996, 307, 107–11) überprüft werden. Dieser Test wird mit Membranen von Zellen, die auf ihrer Membran 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren exprimieren, durchgeführt. In diesen Zellmembranen führt die Bindung eines 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten an den G-Protein gekoppelten Rezeptor zu einem Austausch von GDP gegen GTP

an der alpha-Untereinheit des G-Proteins. Danach erfolgt eine Dissoziation des G-Proteins in die alpha-, beta- und gamma-Untereinheit. Während GTP hydrolysiert wird, führt das nichthydrolysierbare, radioaktiv markierte GTP-Derivat [<sup>35</sup>S]GTPgammaS zu einem praktisch irreversiblen Komplex mit der alpha-Untereinheit. Die Menge des an die Zellmembranen gebundenen [<sup>35</sup>S]GTPgammaS kann somit als Indikator der Rezeptoraktivierung benutzt werden. Nach Inkubation wird die die Rezeptoren enthaltende Membranpräparation vom Inkubationsmedium durch schnelle Filtration getrennt und die gebundene Radioaktivität gezählt.

[0008] Zum in-vivo Nachweis der 5-HT-Wiederaufnahmehemmung kann auch die Mikrodialyse eingesetzt werden, die von DiChiara (Trends in Pharmacol. Sci., 1990, 11, 116–121) beschrieben wurde. Eine in das Gehirn von Ratten implantierte Sonde wird mit einer physiologischen Lösung durchströmt. Die Lösung nimmt während der Durchströmung Neurotransmitter aus dem Gehirn auf und wird anschließend analysiert. So ist zum Beispiel der Gehalt an 5-HT in der Lösung nach der Perfusion proportional zu dem im Hirngewebe und wird nach Gabe einer Substanz mit 5-HT-wiederaufnahmehemmenden Eigenschaften erhöht (Gardier et al., Fundam. Clin. Pharmacol., 1996, 10, 16–27).

[0009] Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate können aufgrund ihrer besonderen Wirksamkeit als kombinierte 5-HT<sub>1A</sub>-Agonisten und selektiver 5-HT-Reuptake Inhibitoren als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika und/oder Neuroleptika verwendet werden.

[0010] Sie können insbesondere zur Behandlung von Depressionen, einschließlich der Sub-Typen schwere Depression und zylothyme Depression, von Angstzuständen, einschließlich der Sup-Typen Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, Agoraphobie, Zwangsstörung oder zwanghafte Persönlichkeitsstörung (obsessive compulsive disorders [OCD]/obsessive compulsive spectrum disorders [OCS]), Spezifische Angststörung, Soziale Angststörung, akute Belastungsstörung, posttraumatische Belastungsstörung oder generalisierte Angststörung, von psychiatrischen Erkrankungen, wie Psychosen, Schizophrenie, schizoaffektiven Psychosen oder Zylothymien, der Alzheimer Krankheit, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, von cerebralen Infarkten, wie Schlaganfall oder cerebralen Ischämien, von Spannungszuständen, von Nebeneffekten bei der Behandlung von Bluthochdruck, zur Prophylaxe und Therapie bei cerebralen Erkrankungen, wie Migräne, von Akromegalia, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, premenstruellem Syndrom oder unerwünschter puerperalen Laktation, von Schmerz, Schlafstörungen, Narkolepsie, bipolaren Erkrankungen, Manie, Demenz, Suchterkrankungen, sexuellen Dysfunktionen, Anorexie, Essstörungen, Fettsucht oder Fibromyalgie.

[0011] Unter "Schmerz" werden alle Typen von Schmerz verstanden, insbesondere chronische Schmerzzustände, wie diabetische Neuropathie, nervlich bedingten Schmerz, zentralnervöse und körperliche Schmerzen, Eingeweide- und Krebschmerzen, entzündliche Schmerzen, postoperative Schmerzen, chronische Rückenschmerzen, Ischias, Hals- und Nackenschmerzen, Spannungskopfschmerzen, Cluster Kopfschmerzen, chronische tägliche Kopfschmerzen, Herpesneuralgien, Neuralgien nach Herpes, Gesichts- und Oralneuralgien, Schmerzsyndrome der Muskeln und Faszien, Phantomschmerzen, Amputationsstumpfschmerzen, Paraplegien, Zahnschmerzen, opioid-resistente Schmerzen, postoperative Schmerzen, auch solche nach Herzoperationen und Brustamputation, Wehen- und Entbindungsschmerzen, Schmerzen nach der Geburt, Schmerzen nach Schlaganfall, Schmerzen bei Angina, Schmerzen im Urogenitaltrakt, auch Beckenschmerzen, Blasenentzündung und Orchialgie, Schmerzen im Zusammenhang mit dem prämenstruellen Syndrom, Schmerzen nach Verbrennungen, Verletzungen durch Chemikalien und nach Sonnenbrand und Schmerzen im Zusammenhang mit Knochenverletzungen.

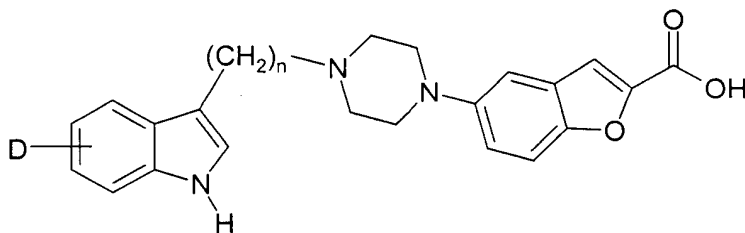
[0012] Verbindungen der Formel I sowie deren Salze und Solvate eignen sich auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Arzneimittelwirkstoffe.

[0013] Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. Gegenstand der Erfindung sind auch die Solvate, z. B. Hydrate oder Alkoholate, dieser Verbindungen.

[0014] Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z. B. Mono- oder Dihydrate oder Additionsverbindungen mit Alkoholen, wie z. B. mit Methanol oder Ethanol.

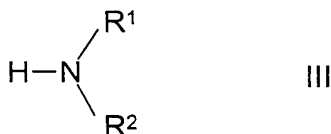
[0015] Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und Solvate nach Anspruch 1 sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



II

worin D und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III

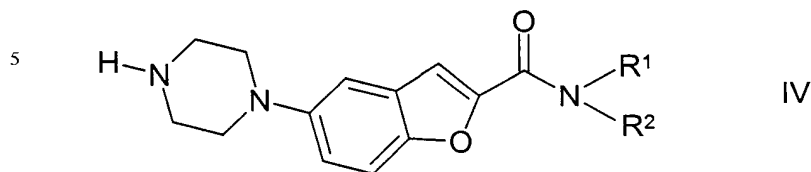


III

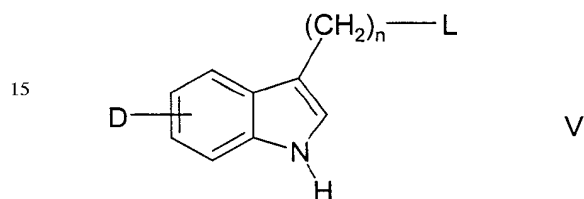
oder einem Salz einer Verbindung der Formel III, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen ha-

ben, umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel IV



worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V



worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, und D und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt, oder

c) gegebenenfalls einen der Reste D, R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> in einen anderen Rest D, R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> umwandelt, indem man beispielsweise eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt und/oder

eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

**[0016]** Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittelwirkstoffe.

**[0017]** Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Agonisten des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors und selektive 5-HT-Reuptake Inhibitoren.

**[0018]** Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z. B. A oder Hal, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

**[0019]** Der Rest A bedeutet unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl und hat 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 oder 2 C-Atome. Alkyl bedeutet daher insbesondere z. B. Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, worin es möglich ist, daß eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch ein O- oder S-Atom oder durch eine CH=CH-Gruppe ersetzt sein kann oder mindestens ein H-Atom durch F ersetzt sein kann. Der Rest A bedeutet daher ferner beispielsweise Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Heptafluorpropyl, Methoxymethyl, Methoxyethyl, Methoxypropyl, Ethoxymethyl, Ethoxyethyl, Ethoxypropyl, Methylsulfanylmethyl, Methylsulfanylethyl, Methylsulfanylpropyl, Ethylsulfanylmethyl, Ethylsulfanylethyl, Ethylsulfanylpropyl, Allyl, Propenyl, But-2-enyl, But-3-enyl, Pent-3-enyl, Pent-4-enyl oder Hex-3-enyl.

Ar bedeutet unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>4</sup>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>COR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> oder S(O)<sub>m</sub>A substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, wobei A eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat und R<sup>4</sup> und m eine der nachstehend angegebenen Bedeutungen haben.

Ar ist vorzugsweise unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Fluormethoxy)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-tri-tert.-Butylphenyl, ferner bevorzugt 2-Nitro-4-(trifluormethyl)phenyl, 3,5-Di-(trifluormethyl)phenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, 2-Fluor-5- oder 4-Fluor-3-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Chlor-2- oder 4-Chlor-3-(trifluormethyl)-, 2-Chlor-4- oder 2-Chlor-5-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Brom-2- oder 4-Brom-3-(trifluormethyl)-phenyl, p-Iodphenyl, 2-Nitro-4-methoxyphenyl, 2,5-Dimethoxy-4-nitrophenyl, 2-Methyl-5-nitrophenyl, 2,4-Dimethyl-3-nitrophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 4-Fluor-3,5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-Bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl oder 2,4,6-Triisopropylphenyl.

**[0020]** Besonders bevorzugt ist Ar Phenyl.

**[0021]** Unsubstituiertes oder durch A substituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Methyl-cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Cycloalkyl bedeutet

ebenfalls mono- oder bicyclische Terpene, vorzugsweise p-Menthan, Menthol, Pinan, Bornan oder Campher, wobei jede bekannte stereoisomere Form eingeschlossen ist oder Adamantyl. Für Campher bedeutet dies sowohl L-Campher als auch D-Campher. Besonders bevorzugt ist Cycloalkyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und 4-Methylcyclohexyl.

Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Chlor oder Brom. In Verbindungen der Formel I bedeutet Hal besonders bevorzugt Fluor.

Het bedeutet einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, wobei 1 bis 4 N- und/oder 1 bis 4 S- und/oder 1 bis 4 O-Atome vorliegen können und der heterocyclische Rest ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{O}-\text{Ar}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{O}-\text{Cycloalkyl}$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NR}^4\text{COA}$ ,  $\text{NR}^4\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^4$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4$  oder  $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$  und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann, wobei A und Cycloalkyl eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben und  $\text{R}^4$ , m und o eine der nachstehend angegebenen Bedeutungen haben

Het ist vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -4 oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-1H-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 4- oder 5-Benzothiadiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolinyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl. Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het kann also auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -3-pyrrolyl, Tetrahydro-1-, -2- oder 4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-1H-indolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Azepanyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3- Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolinyl.

Het ist besonders bevorzugt unsubstituiertes Furan-2-yl, Tetrahydrofuran-2-yl, Pyridin-4-yl, Pyridin-3-yl, Pyridin-2-yl, Thiophen-2-yl oder Imidazol-5-yl.

D bedeutet H, OH, OA, CN, Hal,  $\text{COR}^3$  oder  $\text{CH}_2\text{R}^3$ , wobei  $\text{R}^3$  eine der nachstehend genannten Bedeutungen hat. Vorzugsweise ist D F oder CN, besonders bevorzugt CN.

$\text{R}^1$  bedeutet unsubstituiertes oder durch A substituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, mit der Bedingung, dass mindestens eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe der Alkylgruppe durch ein O- oder S-Atom, durch  $\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppen oder durch  $\text{C}\equiv\text{C}$ -Gruppen ersetzt sind oder mit der Bedingung, dass mindestens ein Wasserstoffatom der Alkylgruppe durch Hal, OH, Ar, Het, Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen,  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ , CN,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NR}^4\text{COR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{A}$  oder  $\text{SO}_2\text{NR}^4$  ersetzt ist, wobei A, Ar, Hal, Het und Cycloalkyl eine der vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und  $\text{R}^4$  eine der nachstehend angegebenen Bedeutungen hat.

$\text{R}^1$  ist vorzugsweise unsubstituiertes oder durch A substituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, mit der Bedingung, dass mindestens eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe der Alkylgruppe durch ein O-Atom, durch eine  $\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe oder durch eine  $\text{C}\equiv\text{C}$ -Gruppe ersetzt ist oder mit der Bedingung, dass mindestens ein Wasserstoffatom der Alkylgruppe durch Hal, OH, Ar, Het, Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen,  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ , CN oder  $\text{CON}(\text{R}^4)_2$  ersetzt ist, wobei A, Ar, Hal, Het und Cycloalkyl eine der vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und  $\text{R}^4$  eine der nachstehend angegebenen Bedeutungen hat.

$\text{R}^1$  bedeutet besonders bevorzugt Allyl, Benzyl, Phenylethyl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, 3-Ethoxypropyl, Aminocarbonylmethyl, 2-Dimethylaminoethyl, 2-Diethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl, 4-Dimethylaminobutyl, 2-Methylaminoethyl, Cyanmethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, Prop-2-ynyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 4-Methyl-cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, Furan-2-yl-methyl, 2-Morpholin-4-yl-ethyl, Pyridin-3-ylmethyl, Pyridin-2-ylmethyl, 2-Imidazol-5-ylethyl, Thiophen-2-ylmethyl oder Tetrahydrofuran-2-ylmethyl.

$\text{R}^2$  bedeutet H, A oder  $\text{R}^1$ , wobei A und  $\text{R}^1$  eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben. Besonders bevorzugt ist  $\text{R}^2$  H.

$\text{NR}^1\text{R}^2$  bedeutet zusammen einen drei- bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring, wobei zusätzlich 1 oder 2 N- und/oder 1 oder 2 S- und/oder 1 oder 2 O-Atome und/oder eine  $\text{S}(\text{O})_m$ -Gruppe vorliegen können, der durch A, Hal, Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ , CN,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $\text{NR}^4\text{COR}^4$  und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann, wobei A, Hal, Cycloalkyl und  $\text{R}^4$  eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben und m eine der nachstehend genannten Bedeutungen hat.

$\text{NR}^1\text{R}^2$  ist vorzugsweise 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder 4-imidazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Azepanyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl oder 1-, 2- oder 3-Piperazinyl.

$\text{NR}^1\text{R}^2$  ist besonders bevorzugt Piperidin-1-yl und Morpholin-1-yl.

$\text{R}^3$  bedeutet OH, OA oder  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ , wobei A eine der zuvor beschriebenen Bedeutungen hat und  $\text{R}^4$  eine der nachstehend

genannten Bedeutungen hat.

$R^4$  bedeutet H oder A, wobei A eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat.

n bedeutet 2, 3, 4 oder 5, besonders bevorzugt 4.

m bedeutet 1 oder 2.

o bedeutet 0, 1, 2, 3 oder 4.

**[0022]** Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ih ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, wo-

10 rin jedoch

in Ia D CN bedeutet;

in Ib n 4 bedeutet;

in Ic D CN und

n 4 bedeutet;

15 in Id  $R^1$  unsubstituiertes oder durch A substituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen bedeutet, mit der Bedingung, dass mindestens eine  $CH_2$ -Gruppe der Alkylgruppe durch ein O-Atom, durch eine  $CH=CH$ -Gruppe oder durch eine  $C\equiv C$ -Gruppe ersetzt ist oder mit der Bedingung, dass mindestens ein Wasserstoffatom der Alkylgruppe durch Hal, OH, Ar, Het, Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen,  $N(R^4)_2$ , CN oder  $CON(R^4)_2$  ersetzt ist;

20 in Ie D CN und

n 4 bedeutet;

$R^1$  unsubstituiertes oder durch A substituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen bedeutet, mit der Bedingung, dass mindestens eine  $CH_2$ -Gruppe der Alkylgruppe durch ein O-Atom, durch eine  $CH=CH$ -Gruppe oder durch eine  $C\equiv C$ -Gruppe ersetzt ist oder mit der Bedingung, dass mindestens ein Wasserstoffatom der Alkylgruppe durch Hal, OH, Ar, Het, Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen,  $N(R^4)_2$ , CN oder  $CON(R^4)_2$  ersetzt ist;

25 in If  $NR^1R^2$  zusammen einen drei- bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, wobei zusätzlich 1 O-Atom vorliegen kann;

in Ig D CN,

n 4 bedeutet und

30  $NR^1R^2$  zusammen einen drei- bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, wobei zusätzlich 1 O-Atom vorliegen kann;

in Ih D CN,

n 4,

$R^2$  H und

35  $R^1$  unsubstituiertes oder durch A substituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen bedeutet, mit der Bedingung, dass mindestens eine  $CH_2$ -Gruppe der Alkylgruppe durch ein O-Atom, durch eine  $CH=CH$ -Gruppe oder durch eine  $C\equiv C$ -Gruppe ersetzt ist oder mit der Bedingung, dass mindestens ein Wasserstoffatom der Alkylgruppe durch Hal, OH, Ar, Het, Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen,  $N(R^4)_2$ , CN oder  $CON(R^4)_2$  ersetzt ist, oder  $NR^1R^2$  zusammen einen drei- bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, wobei zusätzlich 1 O-Atom vor-

40 liegen kann.  
**[0023]** Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die Verbindungen

a) 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid,

b) 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-carbamoylmethyl-amid,

45 c) 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(2-hydroxy-ethyl)-amid,

d) 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)-amid,

e) 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure(pyridin-4-ylmethyl)-amid

50 f) 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(2-methylamino-ethyl)-amid, sowie deren Salze und Solvate.

**[0024]** Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der 55 Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York; ) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

**[0025]** Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können gewünschtenfalls auch in situ gebildet werden, derart, dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I um-

60 setzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

**[0026]** In der Verbindung der Formel V und VI ist der Rest L vorzugsweise Cl oder Br; er kann jedoch auch I, OH oder auch bevorzugt eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten, insbesondere Alkylsulfonyloxy mit 1–6 (z. B. Methansulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6–10 C-Atomen (z. B. Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, 1- oder 2-Naphthalinsulfonyloxy) oder auch Trichlormethoxy, Alkoxy, wie z. B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder 65 Butoxy, ferner auch Phenoxy.

**[0027]** Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

**[0028]** Die Ausgangsstoffe der Formeln II sind in der Regel bekannt; die nicht bekannten Verbindungen der Formeln II

können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden, insbesondere nach den Vorschriften der Beispiele 1 bis 10 der US 5,532,241. US 5,532,241 ist hiermit aufgenommen bei Referenz.

[0029] Amine der Formel III sind kommerziell erhältlich oder können leicht analog zu den bekannten Aminen hergestellt werden.

[0030] Die Umsetzung der Verbindungen II und III verläuft nach Methoden, wie sie für die Acylierung von Aminen aus der Literatur bekannt sind. [Houben-Weyl, 1. c., Band 15/II, Seite 1 bis 806 (1974)]. Es ist aber auch möglich, die Verbindungen in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels umzusetzen. Als Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol; Ketone wie Aceton, Butanon; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, N-Butanol; Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methyl-pyrrolidon; Nitrile wie Acetonitril, gegebenenfalls auch Gemische dieser Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser. Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, Chinolin, 1,5-Diazabicyclo [4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) günstig sein. Die Reaktionstemperatur liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen etwa  $-10^{\circ}$  und  $150^{\circ}$ , normalerweise zwischen  $0^{\circ}$  und  $130^{\circ}$ , bevorzugt zwischen  $0^{\circ}$  und  $30^{\circ}$ .

[0031] Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen.

[0032] Anstelle der Carbonsäure der Formel II können auch Derivate dieser Säure, vorzugsweise die voraktivierte Carbonsäure, oder ein entsprechendes Carbonsäurehalogenid, ein symmetrisches oder gemischtes Anhydrid oder ein Aktivester der Säure der Formel II eingesetzt werden. Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben.

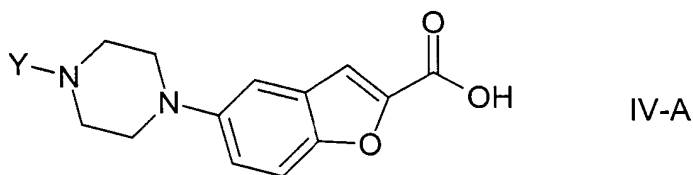
[0033] Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

[0034] Die Kupplungsreaktion, d. h. die Acylierung gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z. B. eines Carbodiimids wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC) oder Diisopropylcarbodiimid (DIC), ferner z. B. Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew. Chem. 1980, 92, 129), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin.

[0035] Desweiteren kann man Verbindungen der Formel I herstellen, indem man Amine der Formel IV mit einer Komponente der Formel V umsetzt. Es gelten die Reaktionsbedingungen für Acylierungen von Aminen, wie zuvor beschrieben.

[0036] Verbindungen der Formel IV können beispielsweise durch Reaktion der freien Säure der Verbindung der Formel IV (Verbindungen der Formel IV-A), die beispielsweise nach der Lehre der EP 0 738 722 oder der WO 01/04112 hergestellt werden kann, mit einem Amin der Formel III nach den oben genannten Reaktionsbedingungen hergestellt werden. EP 0 738 722 ist hiermit aufgenommen bei Referenz. WO 01/04112 ist hiermit aufgenommen bei Referenz.

[0037] Freie Säuren der Formel IV (Formel IV-A)



worin

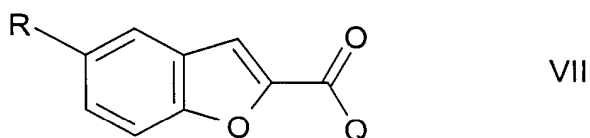
Y H, Benzyl oder eine andere Aminoschutzgruppe bedeutet,

und/oder dessen Salze können durch folgende Umsetzung erhalten werden:

- (1) 3-R-6-Hydroxy-benzaldehyd,  
worin R Cl, Br oder I bedeutet,  
wird mit einer Verbindung der Formel VI



worin L Cl, Br, I oder eine freie oder funktionell abgewandelte OH-Gruppe,  
Q OR" und  
R" Alkyl mit 1–6 C-Atomen,  
bedeutet,  
zu einer Verbindung der Formel VII



worin

R Cl, Br oder I,

und Q die bei Formel VI angegebenen Bedeutungen hat, umsetzt,

(2) daß man die Verbindung der Formel VII Übergangsmetall-katalysiert mit einer Verbindung der Formel VIII

4-Y-Piperazin VIII

worin

Y Benzyl oder eine andere Aminoschutzgruppe bedeutet, umgesetzt und durch basische Verseifung den Ester spaltet.

[0038] Die Aminoschutzgruppe kann nach den für die Schutzgruppe bekannten Reaktionsbedingungen abgespalten werden. Die Übergangsmetallkatalysierte Aminierung findet kann unter dem Fachmann bekannten Reaktionsbedingungen erfolgen, insbesondere unter den Bedingungen des Beispiels 5 der WO 01/04112.

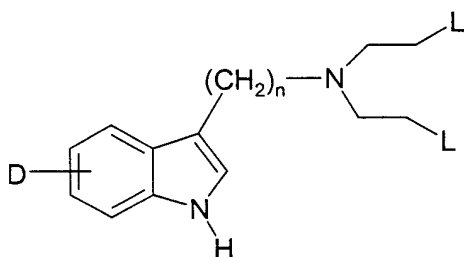
[0039] Vorzugsweise wird die Aminoschutzgruppe am Piperazinring der Verbindung der Formel IV-A nach der Umsetzung mit einem Amin der Formel III zu der Verbindung der Formel IV abgespalten.

[0040] Freie Säuren der Formel IV (Formel IV-A), worin Y eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat, können ebenfalls nach der Lehre der Beispiele 1 bis 3 der EP 0 738 722, kombiniert mit der Verseifung eines Esters. Bedingungen der Esterspaltung oder Verseifung sind dem Fachmann bekannt und geläufig.

[0041] Verbindungen der Formel V sind kommerziell erhältlich oder bekannt aus EP 0 496 222. EP 0 496 222 ist hiermit aufgenommen bei Referenz.

[0042] Nach der Lehre der EP 0 496 222, Beispiele 1 bis 3, können die Indolderivate der Formel V mit L = OH beispielsweise durch Reduktion der entsprechenden Carbonsäure oder ihrer Ester erhalten werden. Behandeln mit Thionylchlorid, Bromwasserstoff, Phosphortribromid oder ähnlichen Halogenverbindungen liefert die entsprechenden Halogenide der Formel V. Die entsprechenden Sulfonyloxyverbindungen sind erhältlich aus den primären Alkoholen der Formel V durch Umsetzung mit den entsprechenden Sulfonsäurechloriden.

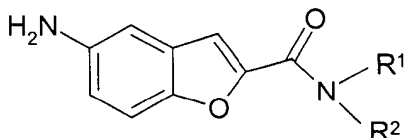
[0043] Verbindungen der Formel I können ebenfalls durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IX



IX

worin

D und n eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und L Cl, Br, I oder eine freie oder funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel X



X

worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, hergestellt werden. Die Reaktionsbedingungen sind aus EP 0 496 222, Beispiel 10 bekannt. Es ist ebenfalls möglich, den Indol-Stickstoff vor der Umsetzung mit einer Verbindung der Formel X durch eine Aminoschutzgruppe, wie zuvor beschrieben zu schützen und nach erfolgter Reaktion unter den bekannten Reaktionsbedingungen für die gewählte Schutzgruppe, die Schutzgruppe wieder abzuspalten.

[0044] Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalinmono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

[0045] Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen. In jenen Fällen, wo die Verbindungen der Formel I über freie Säuregruppen verfügen, kann durch Behandlung mit Basen ebenfalls eine Salzbildung erreicht werden. Als Basen eignen sich Alkalimetallhydroxide, Erdalkalimetallhydroxide oder organische Basen in Form von primären, sekundären oder tertiären Aminen.

[0046] Gegenstand der Erfindung sind weiterhin die erfindungsgemäßen Arzneimittelwirkstoffe mit 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonistischer und 5-HT-Reuptake-inhibierender Wirkung zur Behandlung von Depressionen, Angstzuständen, Panikat-



tacken, Zwangsstörungen, psychiatrischen Erkrankungen, cerebralen Infarkten, cerebralen Ischämien, Spannungszuständen, Nebeneffekten bei der Behandlung von Bluthochdruck, zur Prophylaxe und Therapie bei cerebralen Erkrankungen, Akromegalia, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, premenstruellem Syndrom, unerwünschter puerperalen Laktation, Schmerz, Schlafstörungen, Narkolepsie, bipolaren Erkrankungen, Manie, Demenz, Suchterkrankungen, sexuellen Dysfunktionen, Essstörungen, Fettsucht oder Fibromyalgie.

**[0047]** Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate. Hierbei können die Verbindungen der Formel I zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

**[0048]** Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

**[0049]** Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu im Handel befindlichen Präparaten (z. B. Citalopram) verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,2 und 50 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,001 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die niedrigen Dosierungen (etwa 0,2 bis 1 mg pro Dosierungseinheit; etwa 0,001 bis 0,005 mg/kg Körpergewicht) kommen dabei insbesondere für die Verwendung als Migränemittel in Betracht; für die übrigen Indikationen werden Dosierungen zwischen 10 und 50 mg pro Dosierungseinheit bevorzugt. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

**[0050]** Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere eines Arzneimittels mit 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-agonistischer und 5-HT-Reuptake hemmender Wirkung.

**[0051]** Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-agonistischer und 5-HT-Reuptake hemmender Wirkung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen, Angstzuständen, Panikattacken, Zwangsstörungen, psychiatrischen Erkrankungen, cerebralen Infarkten, cerebralen Ischämien, Spannungszuständen, Nebeneffekten bei der Behandlung von Bluthochdruck, zur Prophylaxe und Therapie bei cerebralen Erkrankungen, Akromegalia, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, premenstruellem Syndrom, unerwünschter puerperalen Laktation, Schmerz, Schlafstörungen, Narkolepsie, bipolaren Erkrankungen, Manie, Demenz, Suchterkrankungen, sexuellen Dysfunktionen, Essstörungen, Fettsucht oder Fibromyalgie.

**[0052]** Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung in weitestem Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

**[0053]** Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachstehenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man entfernt, falls erforderlich, das Lösungsmittel, gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, engt ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Die gereinigten Verbindungen werden gegebenenfalls gefriergetrocknet.

Massenspektrometrie (MS): ESI (Elektrospray-Ionisation) (M + H)<sup>+</sup>

#### Beispiel 1

**[0054]** Eine Lösung von 200 mg (0,452 mmol) 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure, 50,0 mg (0,452 mmol) 2-Aminoacetamid Hydrochlorid, 87,0 mg (0,452 mmol) N-(3-Dimethylamino-propyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC) und 61,0 mg (0,452 mmol) Hydroxybenzotriazolhydrat (HOBt) in 2 ml Dimethylformamid (DMF) wird mit 0,1 ml (0,91 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der Niederschlag abfiltriert.

**[0055]** Man erhält 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-carbamoylmethylamid; ESI 499.

**[0056]** Durch Umsetzung der freien Base mit 1 N HCl-Lösung in Isopropanol erhält man 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-carbamoylmethylamid Hydrochlorid.

- [0057]** Analog zu Beispiel 1 erhält man aus 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure mit
- 5 Morpholin  
3-(4-{4-[2-(Morpholin-4-carbonyl)-benzofuran-5-yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-1H-indol-5-carbonitril; Fp. 261–263°;  
Piperidin Hydrochlorid  
3-(4-{4-[2-(Piperidin-1-carbonyl)-benzofuran-5-yl]-piperazin-1-yl}-butyl)-1H-indol-5-carbonitril; Fp. 157–159°;  
Benzylamin
  - 10 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-benzylamid; ESI 532;  
2-Methoxy-ethylamin  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid; ESI 500;  
durch Umsetzung der freien Base mit 1 N HCl-Lösung in Isopropanol erhält man 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid Hydrochlorid;
  - 15 3-Methoxy-propylamin  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(3-methoxy-propyl)-amid; ESI 514;  
Allylamin  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-allylamid; ESI 482;
  - 20 Cyclohexylamin  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-cyclohexylamid; ESI 524;  
N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dimethyl-ethan-1,2-diamin  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid; ESI 513;
  - 25 C-Furan-2-yl-methylamin  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(furan-2-ylmethyl)-amid; ESI 522;  
Cyclopropylamin  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-cyclopropylamid; ESI 482;  
Cyclopentylamin
  - 30 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-cyclopentylamid; ESI 510;  
Amino-acetonitril  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-cyanomethylamid; ESI 481;  
2,2,2-Trifluor-ethylamin  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid; ESI 524;
  - 35 Prop-2-ynylamin  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-prop-2-ynylamid; ESI 480;  
Cyclobutylamin  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-cyclobutylamid; ESI 496; durch
  - 40 Umsetzung der freien Base mit 1 N HCl-Lösung in Isopropanol erhält man 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-cyclobutylamid Hydrochlorid;  
Phenethylamin  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-phenethylamid; ESI 546;  
2-Morpholin-4-yl-ethylamin
  - 45 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amid; ESI 555;  
2-Amino-ethanol  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(2-hydroxy-ethyl)-amid; ESI 486;  
durch Umsetzung der freien Base mit 1 N HCl-Lösung in Isopropanol erhält man 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(2-hydroxyethyl)-amid Hydrochlorid;
  - 50 3-Amino-propanol  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(3-hydroxy-propyl)-amid; ESI 500;  
N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Diethyl-ethan-1,2-diamin  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(2-diethylamino-ethyl)-amid; ESI 541;
  - 55 N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dimethyl-propan-1,3-diamin  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(3-dimethylamino-propyl)-amid; ESI 527;  
C-Pyridin-3-yl-methylamin
  - 60 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(pyridin-3-ylmethyl)-amid; ESI 533;  
C-Pyridin-2-yl-methylamin  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)-amid; ESI 533; durch Umsetzung der freien Base mit 1 N HCl-Lösung in Isopropanol erhält man 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)-amid Hydrochlorid;
  - 65 C-Pyridin-4-yl-methylamin  
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)-amid; ESI 533; durch Umsetzung der freien Base mit 1 N HCl-Lösung in Isopropanol erhält man 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-

butyl]-piperazin-1-yl)-benzofuran-2-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)-amid Hydrochlorid; 2-(1H-Imidazol-4-yl)-ethylamin Hydrochlorid	
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-[2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-amid; ESI 536;	
C-Thiophen-2-yl-methylamin	5
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid; ESI 538;	
C-(Tetrahydro-furan-2-yl)-methylamin	
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid; ESI 526;	10
N <sup>1</sup> ,N <sup>1</sup> -Dimethyl-butan-1,4-diamin	
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(4-dimethylamino-butyl)-amid; ESI 541;	
Cycloheptylamin	
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-cycloheptylamid; ESI 538;	15
3-Ethoxy-propylamin	
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(3-ethoxy-propyl)-amid; ESI 528;	
N <sup>1</sup> -Methyl-ethan-1,2-diamin	
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(2-methylamino-ethyl)-amid; ESI 499; durch Umsetzung der freien Base mit 1 N HCl-Lösung in Isopropanol erhält man 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(2-methylamino-ethyl)-amid Hydrochlorid;	20
Cyclohexylmethylamin	
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-cyclohexylmethyl-amid; ESI 538 oder	
4-Methyl-cyclohexylamin	25
5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(4-methyl-cyclohexyl)-amid; ESI 538.	
<b>[0058]</b> Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:	
Beispiel A	30
Injektionsgläser	
<b>[0059]</b> Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.	35
Beispiel B	
Suppositorien	40
<b>[0060]</b> Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakao-butter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.	
Beispiel C	45
Lösung	
<b>[0061]</b> Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> × 2H <sub>2</sub> O, 28,48 g NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> × 12H <sub>2</sub> O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.	50
Beispiel D	
Salbe	55
<b>[0062]</b> Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.	
Beispiel E	60
Tabletten	
<b>[0063]</b> Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.	65

## Beispiel F

## Dragees

- 5 [0064] Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

## Beispiel G

- 10 Kapseln

[0065] 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

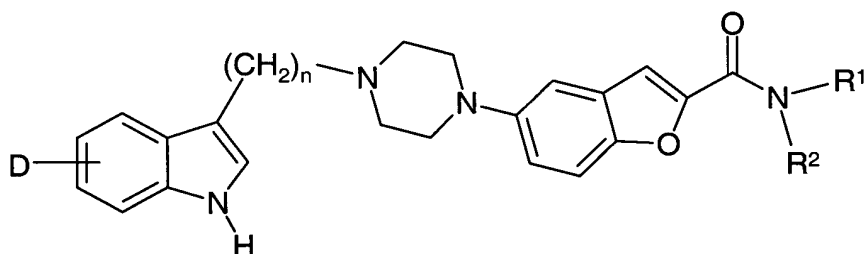
- 15 Beispiel H

## Ampullen

- 20 [0066] Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



35 worin

D H, OH, OA, CN, Hal, COR<sup>3</sup> oder CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,

R<sup>1</sup> unsubstituiertes oder durch A substituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen oder unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen bedeutet, mit der Bedingung, dass mindestens eine CH<sub>2</sub>-Gruppe der Alkylgruppe durch ein O- oder S-Atom, durch CH=CH-Gruppen oder durch C≡C-Gruppen ersetzt sind oder mit der Bedingung, dass mindestens ein Wasserstoffatom der Alkylgruppe durch Hal, OH, Ar, Het, Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>4</sup>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>COR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>A oder SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> ersetzt ist,

R<sup>2</sup> H, A oder R<sup>1</sup> oder

NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> zusammen einen drei- bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring, wobei zusätzlich 1 oder 2 N- und/oder 1 oder 2 S- und/oder 1 oder 2 O-Atome und/oder eine S(O)<sub>m</sub>-Gruppe vorliegen können, der durch A, Hal, Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen, OR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>4</sup>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>COR<sup>4</sup> und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

R<sup>3</sup> OH, OA oder N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,

R<sup>4</sup> H oder A,

50 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, worin mindestens eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch ein O- oder S-Atom, oder durch eine CH=CH-Gruppe ersetzt sein kann, oder mindestens ein H-Atom durch F ersetzt sein kann,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>4</sup>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>COR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> oder S(O)<sub>m</sub>A substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

55 Het einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, wobei 1 bis 4 N- und/oder 1 bis 4 S- und/oder 1 bis 4 O-Atome vorliegen können und der heterocyclische Rest ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>6</sub>-Ar, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>6</sub>-Cycloalkyl, OR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>4</sup>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>COA, NR<sup>4</sup>CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> oder S(O)<sub>m</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

60 Hal F, Cl, Br oder I,

n 2, 3, 4 oder 5,

m 1 oder 2,

o 0, 1, 2, 3 oder 4, bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

65 2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin D CN bedeutet.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin n 4 bedeutet.

4. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, worin R<sup>1</sup> unsubstituiertes oder durch A substituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen bedeutet,

mit der Bedingung, dass mindestens eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe der Alkylgruppe durch ein O-Atom, durch eine  $\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe oder durch eine  $\text{C}\equiv\text{C}$ -Gruppe ersetzt ist oder mit der Bedingung, dass mindestens ein Wasserstoffatom der Alkylgruppe durch Hal, OH, Ar, Het, Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen,  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ , CN oder  $\text{CON}(\text{R}^4)_2$  ersetzt ist.

5. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin  $\text{NR}^1\text{R}^2$  zusammen einen drei- bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, wobei zusätzlich 1 O-Atom vorliegen kann.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1

a) 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(2-methoxy-ethyl)-amid,

b) 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-carbamoylmethylamid,

c) 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(2-hydroxy-ethyl)-amid,

d) 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)-amid,

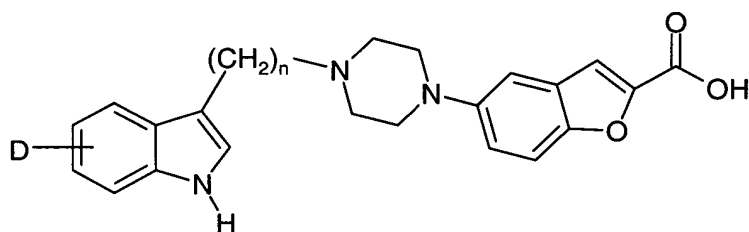
e) 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)-amid oder

f) 5-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carbonsäure-(2-methylamino-ethyl)-amid,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

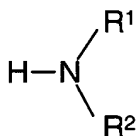
7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



II

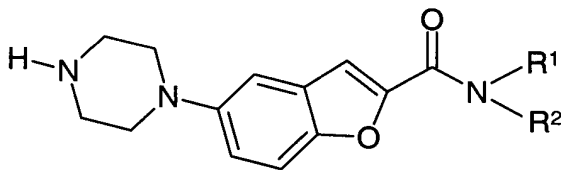
worin D und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III



III

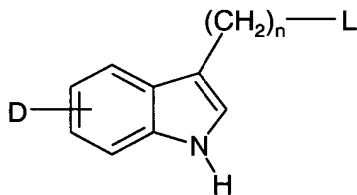
oder einem Salz einer Verbindung der Formel III, worin R und  $\text{R}^2$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel IV



IV

worin  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V



V

worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, und D und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, oder

c) gegebenenfalls einen der Reste D,  $\text{R}^1$  und/oder  $\text{R}^2$  in einen anderen Rest D,  $\text{R}^1$  und/oder  $\text{R}^2$  umwandelt, indem man beispielsweise eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt und/oder

eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

8. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittelwirkstoffe.

9. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Agonisten des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors und selektive 5-HT-Reuptake Inhibitoren.

10. Arzneimittelwirkstoff nach Anspruch 8 zur Behandlung von zur Behandlung von Depressionen, Angstzuständen, Panikattacken, Zwangsstörungen, psychiatrischen Erkrankungen, cerebralen Infarkten, cerebralen Ischämien, Spannungszuständen, Nebeneffekten bei der Behandlung von Bluthochdruck, zur Prophylaxe und Therapie bei cerebralen Erkrankungen, Akromegalia, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, premenstrualem Syndrom, unerwünschter puerperalen Laktation, Schmerz, Schlafstörungen, Narkolepsie, bipolaren Erkrankungen, Manie, Demenz, Suchterkrankungen, sexuellen Dysfunktionen, Essstörungen, Fettsucht oder Fibromyalgie.

11. Pharmazeutische Zubereitung gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate.

12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels.

13. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-agonistischer und 5-HT-Reuptake hemmender Wirkung.

14. Verwendung nach Anspruch 12 oder 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von zur Behandlung von Depressionen, Angstzuständen, Panikattacken, Zwangsstörungen, psychiatrischen Erkrankungen, cerebralen Infarkten, cerebralen Ischämien, Spannungszuständen, Nebeneffekten bei der Behandlung von Bluthochdruck, zur Prophylaxe und Therapie bei cerebralen Erkrankungen, Akromegalia, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, premenstrualem Syndrom, unerwünschter puerperalen Laktation, Schmerz, Schlafstörungen, Narkolepsie, bipolaren Erkrankungen, Manie, Demenz, Suchterkrankungen, sexuellen Dysfunktionen, Essstörungen, Fettsucht oder Fibromyalgie.